

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/002886

International filing date: 23 February 2005 (23.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-049254  
Filing date: 25 February 2004 (25.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 21 April 2005 (21.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

28.02.2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日                      2 0 0 4 年    2 月 2 5 日  
Date of Application:

出 願 番 号                      特 願 2 0 0 4 - 0 4 9 2 5 4  
Application Number:

パリ条約による外国への出願  
に用いる優先権の主張の基礎  
となる出願の国コードと出願  
番号

The country code and number  
of your priority application,  
to be used for filing abroad  
under the Paris Convention, is

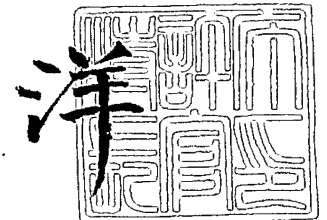
J P 2 0 0 4 - 0 4 9 2 5 4

出      願      人                      三 共 株 式 有 限 公 司  
Applicant(s):

2 0 0 5 年    4 月    7 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



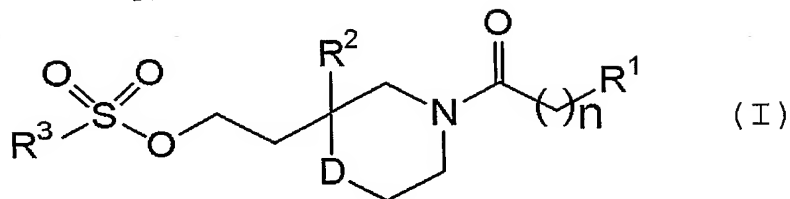
【書類名】 特許願  
【整理番号】 2004016SA  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 C07D495/10  
【発明者】  
    【住所又は居所】 神奈川県平塚市四之宮 1 丁目 1 2 番 1 号 三共株式会社内  
    【氏名】 戸森 浩  
【発明者】  
    【住所又は居所】 神奈川県平塚市四之宮 1 丁目 1 2 番 1 号 三共株式会社内  
    【氏名】 宮本 大志  
【発明者】  
    【住所又は居所】 神奈川県平塚市四之宮 1 丁目 1 2 番 1 号 三共株式会社内  
    【氏名】 小林 慶二郎  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000001856  
    【氏名又は名称】 三共株式会社  
【代理人】  
    【識別番号】 100081400  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 大野 彰夫  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100092716  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 中田 ▲やす▼雄  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100115750  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 矢口 敏昭  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100119622  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 金原 玲子  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100125025  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 越後 友希  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 010216  
    【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 要約書 1  
    【包括委任状番号】 9704937  
    【包括委任状番号】 9704935  
    【包括委任状番号】 0113519  
    【包括委任状番号】 0113520  
    【包括委任状番号】 0302858

## 【書類名】特許請求の範囲

## 【請求項 1】

下記一般式 (I)

## 【化 1】



(式中、

$R^1$  は、 $C_1 - C_4$  アルコキシ及び  $C_1 - C_4$  ハロゲン化アルキルから選択される 1 乃至 3 個の基で置換されたフェニル基を示し、

$R^2$  は、1 乃至 3 個のハロゲン原子で置換されたフェニル基を示し、

$R^3$  は、ハロゲン原子又はニトロ基で置換されたフェニル基を示し、

D は、酸素原子又はメチレン基を示し、

n は、0 又は 1 を示す。)

を有する化合物。

## 【請求項 2】

$R^1$  が、3-イソプロピルオキシ、3, 4, 5-トリメトキシフェニル又は 3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルである、請求項 1 に記載された化合物。

## 【請求項 3】

$R^1$  が、3, 4, 5-トリメトキシフェニル又は 3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルである、請求項 1 に記載された化合物。

## 【請求項 4】

$R^2$  が、1 若しくは 2 個のフッ素原子又は塩素原子で置換されたフェニル基である、請求項 1 乃至 3 から選択されるいずれか 1 項に記載された化合物。

## 【請求項 5】

$R^2$  が、3, 4-ジクロロフェニルである、請求項 1 乃至 3 から選択されるいずれか 1 項に記載された化合物。

## 【請求項 6】

D が、酸素原子である、請求項 1 乃至 5 から選択されるいずれか 1 項に記載された化合物。

## 【請求項 7】

n が 0 である、請求項 1 乃至 6 から選択されるいずれか 1 項に記載された化合物。

## 【請求項 8】

$R^1$  が、3-イソプロピルオキシであり、D がメチレン基であり、n が 1 である、請求項 1 に記載された化合物。

## 【請求項 9】

$R^3$  が、塩素原子又はニトロ基で置換されたフェニル基である、請求項 1 乃至 8 から選択されるいずれか 1 項に記載された化合物。

## 【請求項 10】

請求項 1 において、下記から選択されるいずれか 1 つの化合物：

- ・ 2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・ 2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、
- ・ 2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイ

- ル) モルホリン-2-イル] エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、  
 ・ 2- [4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] -2- (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、  
 ・ 2- [4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] -2- (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、  
 ・ 2- [4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] -2- (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、  
 ・ 2- [4- { [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] アセチル} -2- (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、  
 ・ 2- [4- { [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] アセチル} -2- (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、及び  
 ・ 2- [4- { [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] アセチル} -2- (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート。

## 【請求項 11】

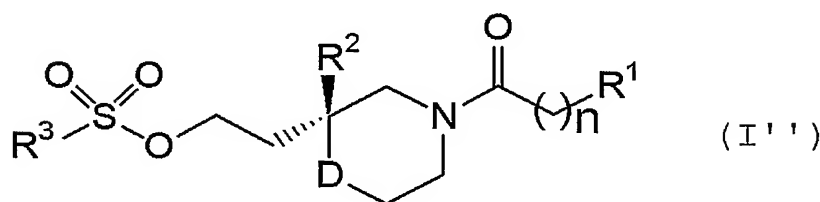
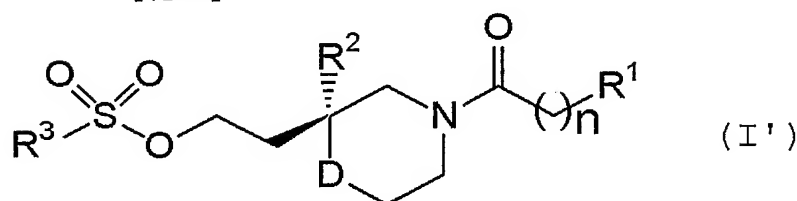
請求項 1 において、下記から選択されるいずれか 1 つの化合物：

- ・ 2- [2- (3, 4-ジクロロフェニル) -4- (3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、  
 ・ 2- [4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] -2- (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、及び  
 ・ 2- [4- { [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] アセチル} -2- (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル 4-クロロベンゼンスルホナート。

## 【請求項 12】

エナンチオマー過剰率が実質的に 100% である、下記一般式 (I') 又は (I'')

## 【化 2】



(式中、

R<sup>1</sup> は、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ及び C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ハロゲン化アルキルから選択される 1 乃至 3 個の基で置換されたフェニル基を示し、

R<sup>2</sup> は、1 乃至 3 個のハロゲン原子で置換されたフェニル基を示し、

R<sup>3</sup> は、ハロゲン原子又はニトロ基で置換されたフェニル基を示し、

D は、酸素原子又はメチレン基を示し、

n は、0 又は 1 を示す。)

を有する化合物。

【請求項 13】

R<sup>1</sup> が、3-イソプロピルオキシ、3, 4, 5-トリメトキシフェニル又は 3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルである、請求項 12 に記載された化合物。

【請求項 14】

R<sup>1</sup> が、3, 4, 5-トリメトキシフェニル又は 3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルである、請求項 12 に記載された化合物。

【請求項 15】

R<sup>2</sup> が、1 若しくは 2 個のフッ素原子又は塩素原子で置換されたフェニル基である、請求項 12 乃至 14 から選択されるいずれか 1 項に記載された化合物。

【請求項 16】

R<sup>2</sup> が、3, 4-ジクロロフェニルである、請求項 12 乃至 14 から選択されるいずれか 1 項に記載された化合物。

【請求項 17】

D が、酸素原子である、請求項 12 乃至 16 から選択されるいずれか 1 項に記載された化合物。

【請求項 18】

n が 0 である、請求項 12 乃至 17 から選択されるいずれか 1 項に記載された化合物。

【請求項 19】

R<sup>1</sup> が、3-イソプロピルオキシであり、D がメチレン基であり、n が 1 である、請求項 12 に記載された化合物。

【請求項 20】

R<sup>3</sup> が、塩素原子又はニトロ基で置換されたフェニル基である、請求項 12 乃至 19 から選択されるいずれか 1 項に記載された化合物。

【請求項 21】

一般式 (I') を有する、請求項 12 乃至 20 から選択されるいずれか 1 項に記載された化合物。

【請求項 22】

請求項 12 において、下記から選択されるいずれか 1 つの化合物：

- ・ (2R) - 2 - [2 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・ (2R) - 2 - [2 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、
- ・ (2R) - 2 - [2 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、
- ・ (2R) - 2 - [4 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル] - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・ (2R) - 2 - [4 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル] - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、
- ・ (2R) - 2 - [4 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル] - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、
- ・ (2R) - 2 - [4 - { [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] アセチル } - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・ (2R) - 2 - [4 - { [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] アセチル } - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル 4-ニトロベンゼ

ンスルホナート、及び

・ (2R) - 2 - [4 - { [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] アセチル } - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) モルホリン - 2 - イル] エチル 2 - ニトロベンゼンスルホナート。

【請求項 23】

請求項 12 において、下記から選択されるいずれか 1 つの化合物：

・ (2R) - 2 - [2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) モルホリン - 2 - イル] エチル 4 - クロロベンゼンスルホナート、

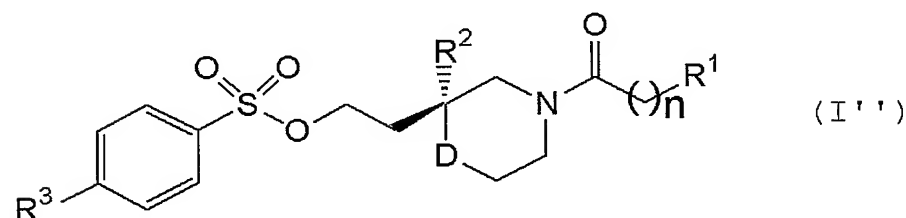
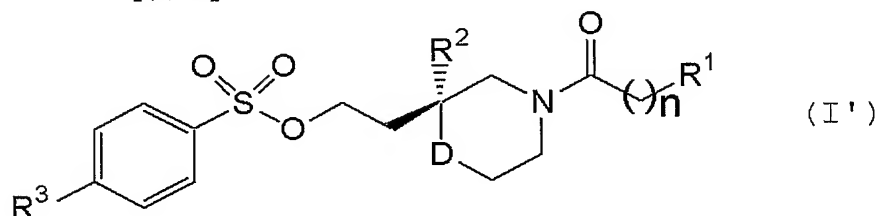
・ (2R) - 2 - [4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) モルホリン - 2 - イル] エチル 4 - クロロベンゼンスルホナート、及び

・ (2R) - 2 - [4 - { [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] アセチル } - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) モルホリン - 2 - イル] エチル 4 - クロロベンゼンスルホナート。

【請求項 24】

下記一般式 (I') を有する化合物と、下記一般式 (I'') を有する化合物

【化 3】



(一般式 (I') 及び (I'') 中、

$R^1$  は、 $C_1 - C_4$  アルコキシ及び  $C_1 - C_4$  ハロゲン化アルキルから選択される 1 乃至 3 個の基で置換されたフェニル基を示し、

$R^2$  は、1 乃至 3 個のハロゲン原子で置換されたフェニル基を示し、

$R^3$  は、 $C_1 - C_4$  アルキル基、フェニル基、又は  $C_1 - C_4$  アルキル基、ハロゲン原子若しくはニトロ基で置換されたフェニル基を示し、

D は、酸素原子又はメチレン基を示し、

n は、0 又は 1 を示す。)

との混合物を、溶媒を用いて 1 乃至 3 回結晶化することにより、エナンチオマー過剰率が実質的に 100% 一般式 (I') を有する化合物若しくは一般式 (I'') を有する化合物を得る方法。

【請求項 25】

$R^1$  が、3 - イソプロピルオキシ、3, 4, 5 - トリメトキシフェニル又は 3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニルである、請求項 24 に記載された方法。

【請求項 26】

$R^1$  が、3, 4, 5 - トリメトキシフェニル又は 3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フ

フェニルである、請求項 24 に記載された方法。

【請求項 27】

$R^2$  が、1 若しくは 2 個のフッ素原子又は塩素原子で置換されたフェニル基である、請求項 24 乃至 26 から選択されるいずれか 1 項に記載された方法。

【請求項 28】

$R^2$  が、3, 4-ジクロロフェニルである、請求項 24 乃至 26 から選択されるいずれか 1 項に記載された方法。

【請求項 29】

$R^3$  が、メチル基、フェニル基、又はメチル、塩素原子若しくはニトロ基で置換されたフェニル基である、請求項 24 乃至 28 から選択されるいずれか 1 項に記載された方法。

【請求項 30】

D が、酸素原子である、請求項 24 乃至 29 から選択されるいずれか 1 項に記載された方法。

【請求項 31】

n が 0 である、請求項 24 乃至 30 から選択されるいずれか 1 項に記載された方法。

【請求項 32】

$R^1$  が、3-イソプロピルオキシフェニルであり、D がメチレン基であり、n が 1 である、請求項 24 に記載された方法。

【請求項 33】

$R^3$  が、塩素原子又はニトロ基で置換されたフェニル基である、請求項 24 乃至 32 から選択されるいずれか 1 項に記載された方法。

【請求項 34】

請求項 24 乃至 33 から選択されるいずれか 1 項に記載された、エナンチオマー過剰率が実質的に 100% の一般式 (I') を有する化合物を得る方法。

【請求項 35】

請求項 24 において、下記から選択されるいずれか 1 つの化合物を得る方法：

- ・ (2R) - 2 - [2 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・ (2R) - 2 - [2 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、
- ・ (2R) - 2 - [2 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、
- ・ (2R) - 2 - [4 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・ (2R) - 2 - [4 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、
- ・ (2R) - 2 - [4 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、
- ・ (2R) - 2 - [4 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル 4-メチルベンゼンスルホナート、
- ・ (2R) - 2 - [4 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル ベンゼンスルホナート、
- ・ (2R) - 2 - [4 - { [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] アセチル } - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・ (2R) - 2 - [4 - { [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] アセチル }



ー2ー(3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、及び  
 ・(2R)-2-[4-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-メチルベンゼンスルホナート。

【請求項36】

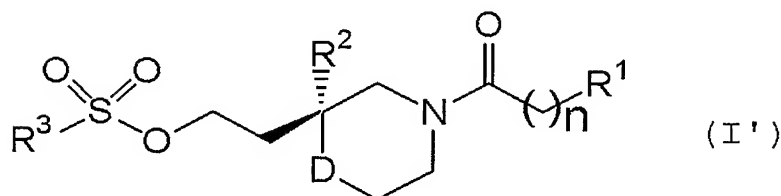
請求項24において、下記から選択されるいずれか1つの化合物を得る方法:

・(2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、  
 ・(2R)-2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、及び  
 ・(2R)-2-[4-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート。

【請求項37】

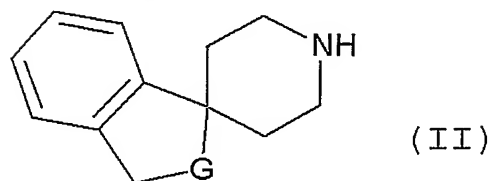
一般式(I')

【化4】



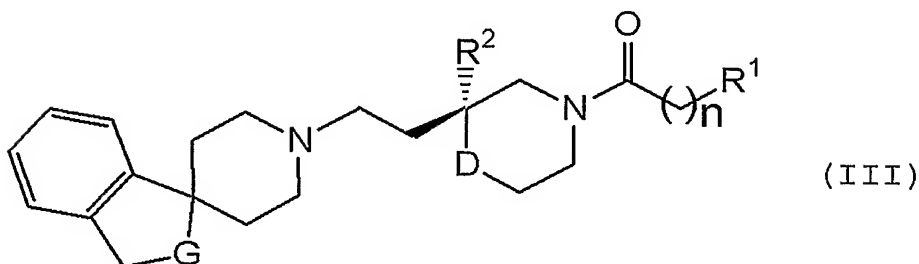
(式中、 $R^1$  は、 $C_1-C_4$  アルコキシ及び $C_1-C_4$  ハロゲン化アルキルから選択される1乃至3個の基で置換されたフェニル基を示し、 $R^2$  は、1乃至3個のハロゲン原子で置換されたフェニル基を示し、 $R^3$  は、フェニル基又は、 $C_1-C_4$  アルキル基、ハロゲン原子又はニトロ基で置換されたフェニル基を示し、Dは、酸素原子又はメチレン基を示し、nは、0又は1を示す。)を有する化合物と、一般式(II)

【化5】



(式中、Gは、 $>C-OH$ 又は $>S \rightarrow O$ を示す。)を有する化合物とを反応させることを特徴とする、一般式(III)

【化6】



(式中、D、G、 $R^1$ 、 $R^2$  及び n は前記と同意義を示す。) を有する化合物又はその薬理上許容される塩の製造方法。

【請求項38】

$R^1$  が、3-イソプロピルオキシフェニル、3, 4, 5-トリメトキシフェニル又は3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルである、請求項37に記載された方法。

【請求項39】

$R^1$  が、3, 4, 5-トリメトキシフェニル又は3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルである、請求項37に記載された方法。

【請求項40】

$R^2$  が、1若しくは2個のフッ素原子又は塩素原子で置換されたフェニル基である、請求項37乃至39から選択されるいずれか1項に記載された方法。

【請求項41】

$R^2$  が、3, 4-ジクロロフェニルである、請求項37乃至39から選択されるいずれか1項に記載された方法。

【請求項42】

$R^3$  が、フェニル基、又はメチル、塩素原子若しくはニトロ基で置換されたフェニル基である、請求項37乃至41から選択されるいずれか1項に記載された方法。

【請求項43】

Dが、酸素原子である、請求項37乃至42から選択されるいずれか1項に記載された方法。

【請求項44】

nが0である、請求項37乃至43から選択されるいずれか1項に記載された方法。

【請求項45】

$R^1$  が、3-イソプロピルオキシフェニルであり、Dがメチレン基であり、nが1である、請求項37に記載された方法。

【請求項46】

$R^3$  が、塩素原子又はニトロ基で置換されたフェニル基ある、請求項37乃至45から選択されるいずれか1項に記載された方法。

【請求項47】

一般式(I')を有する化合物が下記から選択されるいずれか1つの化合物である、請求項37に記載された方法:

- ・ (2R) - 2 - [2 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・ (2R) - 2 - [2 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、
- ・ (2R) - 2 - [2 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、
- ・ (2R) - 2 - [2 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル 4-メチルベンゼンスルホナート、
- ・ (2R) - 2 - [2 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル ベンゼンスルホナート、
- ・ (2R) - 2 - [4 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル] - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・ (2R) - 2 - [4 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル] - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、
- ・ (2R) - 2 - [4 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル] - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、

ート、

・ (2R) - 2 - [4 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル 4-メチルベンゼンスルホナート、

・ (2R) - 2 - [4 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル ベンゼンスルホナート、

・ (2R) - 2 - [4 - { [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] アセチル} - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、

・ (2R) - 2 - [4 - { [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] アセチル} - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート

・ (2R) - 2 - [4 - { [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] アセチル} - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、

・ (2R) - 2 - [4 - { [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] アセチル} - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル 4-メチルベンゼンスルホナート、及び

・ (2R) - 2 - [4 - { [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] アセチル} - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル ベンゼンスルホナート。

#### 【請求項 48】

一般式 (I') を有する化合物が下記から選択されるいずれか 1 つの化合物である、請求項 37 に記載された方法：

・ (2R) - 2 - [2 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、

・ (2R) - 2 - [4 - [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、及び

・ (2R) - 2 - [4 - { [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] アセチル} - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル 4-クロロベンゼンスルホナート。

## 【書類名】明細書

【発明の名称】スルホニルオキシ誘導体

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明はニューロキニン受容体拮抗剤の合成中間体として有用な、スルホニルオキシ誘導体に関する。

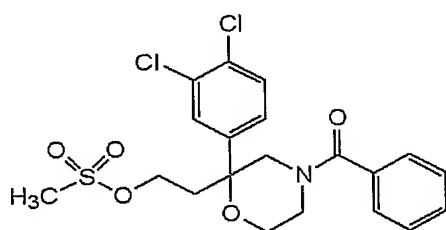
## 【背景技術】

## 【0002】

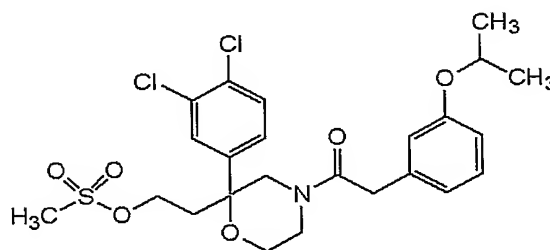
ニューロキニン受容体拮抗剤として有効な化合物は数多く知られており（例えば、特許文献1、特許文献2及び特許文献3参照）、その合成中間体として、例えば、下記構造式を有する化合物が開示されている。

## 【0003】

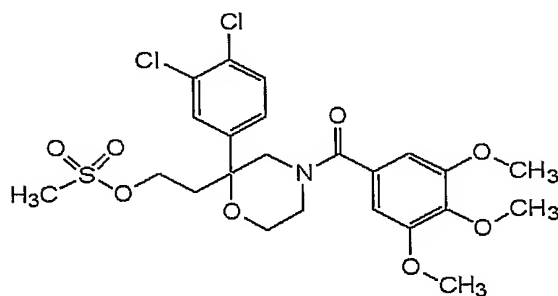
## 【化1】



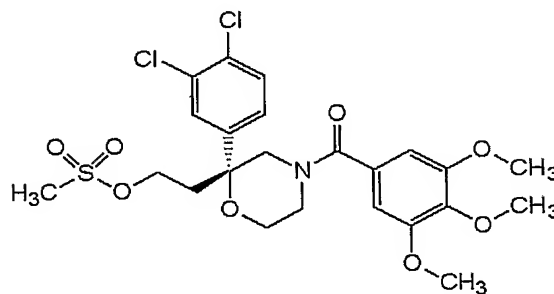
USP 5,977,359; Ex. 17 B)



USP 5,977,359; Ex. 18 B)



USP 6,159,967; Ex. 51(f)



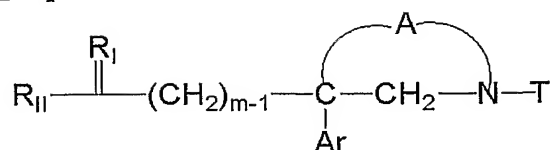
USP 6,159,967; Ex. 70(e)

## 【0004】

また、下記の一般式を有する化合物が特許文献4に開示されているが、 $R_I$ が2つの水素原子であり、 $R_{II}$ が $O-SO_2-Y$ であり、 $Y$ がフェニル又はトリルである化合物は同文献中に具体的に開示されていない。

## 【0005】

## 【化2】



$m$ : 2又は3、 $Ar_1$ : フェニル等、 $A$ :  $-O-CH_2-CH_2-$ 等  
 $R_I$ : 2つの水素、 $R_{II}$ :  $O-SO_2-Y$ 、 $Y$ : メチル、フェニル、トリル又は $CF_3$   
 或いは、 $R_I$ : 酸素、 $R_{II}$ : 水素  
 $T$ : ベンゾイル等

## 【0006】

一般的に、ラセミ混合物については、優先晶出によって光学活性体の目的とする一方を高い光学純度で簡単に得られることが知られており（例えば、非特許文献1参照）、この特性は工業的に非常に重要である。上記の中間体については、いずれもラセミ混合物であるとの開示はなく、更に、それらの類縁体がラセミ混合物であることを示唆する報告はない。

【特許文献1】 米国特許第5977359号明細書

【特許文献2】 米国特許第6159967号明細書

【特許文献3】 米国特許第6511975号明細書

【特許文献4】 米国特許第5977359号、クレーム1

【非特許文献1】 西郷和彦，化学総説 No. 6，“光学活性体の分離”，日本化学会編，学会出版センター（1989），p. 32-44.

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0007】

本発明者らは、ニューロキニン受容体拮抗剤の製造方法について鋭意検討を行った結果、スルホニルオキシ基を有する化合物がラセミ混合物であることを見出し、更に、それらの化合物を晶析することにより、光学活性体の目的とする一方を高い光学純度で簡単に得られることを見出して本発明を完成した。

## 【課題を解決するための手段】

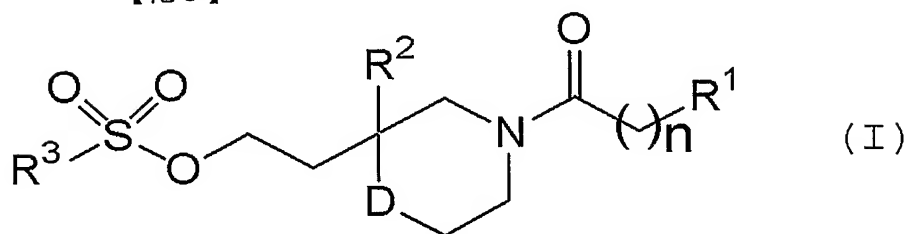
## 【0008】

本発明は、

(1) 下記一般式 (I)

## 【0009】

## 【化3】



## 【0010】

(式中、

$R^1$  は、 $C_1-C_4$  アルコキシ及び $C_1-C_4$  ハロゲン化アルキルから選択される1乃至3個の基で置換されたフェニル基を示し、

$R^2$  は、1乃至3個のハロゲン原子で置換されたフェニル基を示し、

$R^3$  は、ハロゲン原子又はニトロ基で置換されたフェニル基を示し、  
D は、酸素原子又はメチレン基を示し、  
n は、0 又は 1 を示す。  
を有する化合物に関する。

上記のうち好適な化合物は、

(2)  $R^1$  が、3-イソプロピルオキシフェニル、3, 4, 5-トリメトキシフェニル又は 3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルである化合物、

(3)  $R^1$  が、3, 4, 5-トリメトキシフェニル又は 3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルである化合物、

(4)  $R^2$  が、1 若しくは 2 個のフッ素原子又は塩素原子で置換されたフェニル基である化合物、

(5)  $R^2$  が、3, 4-ジクロロフェニルである化合物、

(6) D が、酸素原子である化合物、

(7) n が 0 である化合物、

(8)  $R^1$  が、3-イソプロピルオキシフェニルであり、D がメチレン基であり、n が 1 である化合物、

(9)  $R^3$  が、塩素原子又はニトロ基で置換されたフェニル基である化合物、

(10) 下記から選択されるいずれか 1 つの化合物:

・ 2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、

・ 2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、

・ 2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、

・ 2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、

・ 2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、

・ 2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、

・ 2-[4-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、

・ 2-[4-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、及び

・ 2-[4-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート

並びに、

(11) 下記から選択されるいずれか 1 つの化合物:

・ 2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、

・ 2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、及び

・ 2-[4-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート

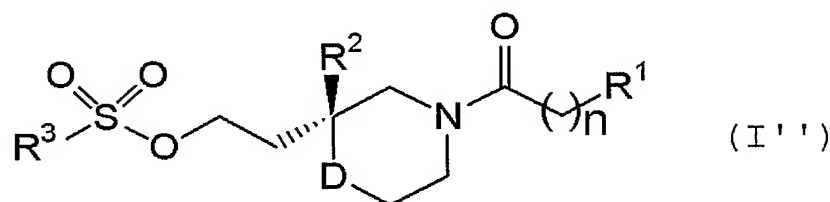
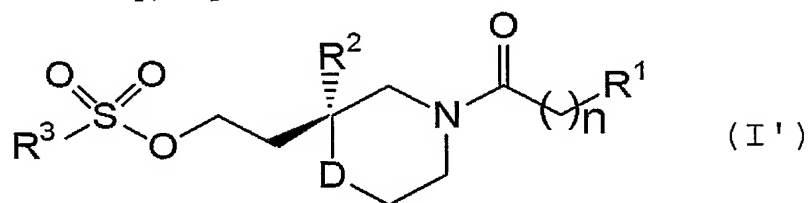
である。

本発明は、更に、

(12) エナンチオマー過剰率が実質的に100%である、下記一般式(I')又は(I'')

【0011】

【化4】



【0012】

(式中、

R<sup>1</sup> は、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ及びC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ハロゲン化アルキルから選択される1乃至3個の基で置換されたフェニル基を示し、

R<sup>2</sup> は、1乃至3個のハロゲン原子で置換されたフェニル基を示し、

R<sup>3</sup> は、ハロゲン原子又はニトロ基で置換されたフェニル基を示し、

Dは、酸素原子又はメチレン基を示し、

nは、0又は1を示す。)

を有する化合物に関する。

上記のうち好適な化合物は、

(13) R<sup>1</sup> が、3-イソプロピルオキシフェニル、3, 4, 5-トリメトキシフェニル又は3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルである化合物、

(14) R<sup>1</sup> が、3, 4, 5-トリメトキシフェニル又は3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルである化合物、

(15) R<sup>2</sup> が、1若しくは2個のフッ素原子又は塩素原子で置換されたフェニル基である化合物、

(16) R<sup>2</sup> が、3, 4-ジクロロフェニルである化合物、

(17) Dが、酸素原子である化合物、

(18) nが0である化合物、

(19) R<sup>1</sup> が、3-イソプロピルオキシフェニルであり、Dがメチレン基であり、nが1である化合物、

(20) R<sup>3</sup> が、塩素原子又はニトロ基で置換されたフェニル基である化合物、

(21) 一般式(I')を有する化合物、

(22) 下記から選択されるいずれか1つの化合物：

・ (2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、

・ (2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、

・ (2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、

- ・ (2R) - 2 - [4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) モルホリン - 2 - イル] エチル 4 - クロロベンゼンスルホナート、
- ・ (2R) - 2 - [4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) モルホリン - 2 - イル] エチル 4 - ニトロベンゼンスルホナート、
- ・ (2R) - 2 - [4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) モルホリン - 2 - イル] エチル 2 - ニトロベンゼンスルホナート、
- ・ (2R) - 2 - [4 - { [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] アセチル } - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) モルホリン - 2 - イル] エチル 4 - クロロベンゼンスルホナート、
- ・ (2R) - 2 - [4 - { [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] アセチル } - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) モルホリン - 2 - イル] エチル 4 - ニトロベンゼンスルホナート、及び
- ・ (2R) - 2 - [4 - { [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] アセチル } - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) モルホリン - 2 - イル] エチル 2 - ニトロベンゼンスルホナート

並びに、

(23) 下記から選択されるいずれか1つの化合物：

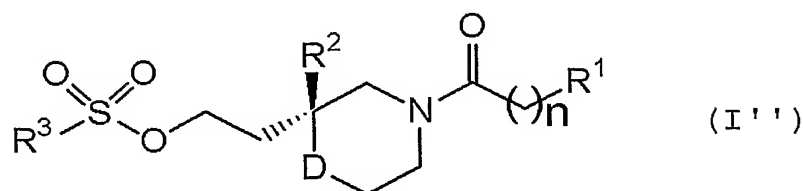
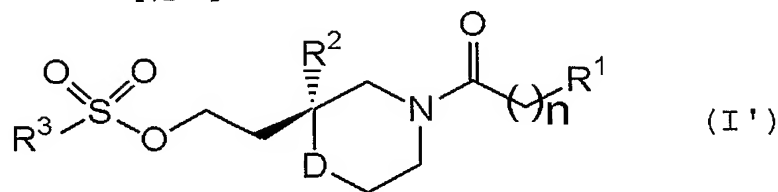
- ・ (2R) - 2 - [2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) モルホリン - 2 - イル] エチル 4 - クロロベンゼンスルホナート、
  - ・ (2R) - 2 - [4 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) モルホリン - 2 - イル] エチル 4 - クロロベンゼンスルホナート、及び
  - ・ (2R) - 2 - [4 - { [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] アセチル } - 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) モルホリン - 2 - イル] エチル 4 - クロロベンゼンスルホナート
- である。

本発明は、更に、

(24) 下記一般式 (I') を有する化合物と、下記一般式 (I'') を有する化合物

【0013】

【化5】



【0014】

(一般式 (I') 及び (I'') 中、



$R^1$  は、 $C_1 - C_4$  アルコキシ及び  $C_1 - C_4$  ハロゲン化アルキルから選択される 1 乃至 3 個の基で置換されたフェニル基を示し、

$R^2$  は、1 乃至 3 個のハロゲン原子で置換されたフェニル基を示し、

$R^3$  は、 $C_1 - C_4$  アルキル基、フェニル基、又は  $C_1 - C_4$  アルキル基、ハロゲン原子若しくはニトロ基で置換されたフェニル基を示し、

D は、酸素原子又はメチレン基を示し、

n は、0 又は 1 を示す。）

との混合物を、溶媒を用いて 1 乃至 3 回結晶化することにより、エナンチオマー過剰率が実質的に 100% の一般式 (I') を有する化合物若しくは一般式 (I'') を有する化合物を得る方法に関する。

上記のうち好適な方法は、

(25)  $R^1$  が、3-イソプロピルオキシフェニル、3, 4, 5-トリメトキシフェニル又は 3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルである方法、

(26)  $R^1$  が、3, 4, 5-トリメトキシフェニル又は 3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルである方法、

(27)  $R^2$  が、1 若しくは 2 個のフッ素原子又は塩素原子で置換されたフェニル基である方法、

(28)  $R^2$  が、3, 4-ジクロロフェニルである方法、

(29)  $R^3$  が、メチル基、フェニル基、又はメチル、塩素原子若しくはニトロ基で置換されたフェニル基である方法、

(30) D が、酸素原子である方法、

(31) n が 0 である方法、

(32)  $R^1$  が、3-イソプロピルオキシフェニルであり、D がメチレン基であり、n が 1 である方法、

(33)  $R^3$  が、塩素原子又はニトロ基で置換されたフェニル基である方法、

(34) エナンチオマー過剰率が実質的に 100% の一般式 (I') を有する化合物を得る方法、

(35) 下記から選択されるいずれか 1 つの化合物を得る方法：

- ・ (2R) - 2 - [2 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・ (2R) - 2 - [2 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、
- ・ (2R) - 2 - [2 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、
- ・ (2R) - 2 - [4 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル] - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・ (2R) - 2 - [4 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル] - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、
- ・ (2R) - 2 - [4 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル] - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、
- ・ (2R) - 2 - [4 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル] - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル 4-メチルベンゼンスルホナート、
- ・ (2R) - 2 - [4 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル] - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル ベンゼンスルホナート、
- ・ (2R) - 2 - [4 - { [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] アセチル}

—2— (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、

・ (2R) —2— [4— { [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] アセチル} —2— (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、及び

・ (2R) —2— [4— { [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] アセチル} —2— (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル 4-メチルベンゼンスルホナート、

並びに、

(36) 下記から選択されるいずれか1つの化合物を得る方法:

・ (2R) —2— [2— (3, 4-ジクロロフェニル) —4— (3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、

・ (2R) —2— [4— [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル] —2— (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、及び

・ (2R) —2— [4— { [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] アセチル} —2— (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エチル 4-クロロベンゼンスルホナート

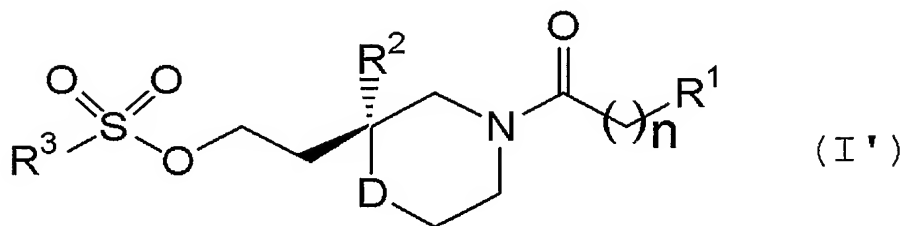
である。

本発明は更に、

(37) 一般式 (I')

【0015】

【化6】

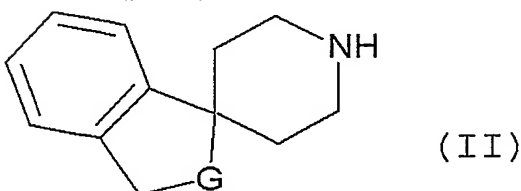


【0016】

(式中、 $R^1$  は、 $C_1 - C_4$  アルコキシ及び  $C_1 - C_4$  ハロゲン化アルキルから選択される1乃至3個の基で置換されたフェニル基を示し、 $R^2$  は、1乃至3個のハロゲン原子で置換されたフェニル基を示し、 $R^3$  は、フェニル基又は、 $C_1 - C_4$  アルキル基、ハロゲン原子又はニトロ基で置換されたフェニル基を示し、Dは、酸素原子又はメチレン基を示し、nは、0又は1を示す。) を有する化合物と、一般式 (II)

【0017】

【化7】

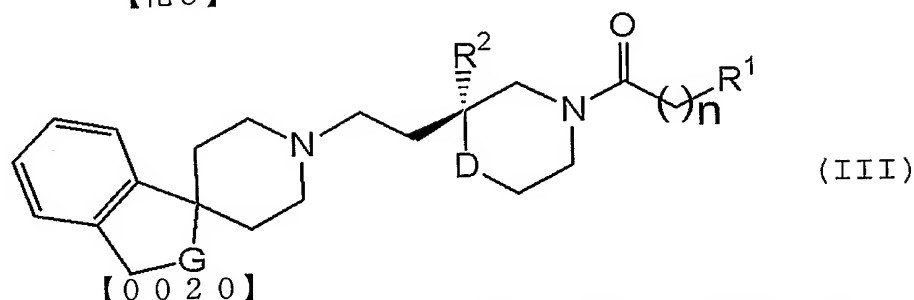


【0018】

(式中、Gは、 $>C-OH$ 又は $>S \rightarrow O$ を示す。) を有する化合物とを反応させることを特徴とする、一般式 (III)

【0019】

## 【化8】



(式中、D、G、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $n$  は前記と同意義を示す。) を有する化合物又はその薬理上許容される塩の製造方法に関する。

上記のうち好適な方法は、

(38)  $R^1$  が、3-イソプロピルオキシフェニル、3, 4, 5-トリメトキシフェニル又は3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルである方法、

(39)  $R^1$  が、3, 4, 5-トリメトキシフェニル又は3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルである方法、

(40)  $R^2$  が、1若しくは2個のフッ素原子又は塩素原子で置換されたフェニル基である方法、

(41)  $R^2$  が、3, 4-ジクロロフェニルである方法、

(42)  $R^3$  が、フェニル基、又はメチル、塩素原子若しくはニトロ基で置換されたフェニル基である方法、

(43) Dが、酸素原子である方法、

(44)  $n$  が0である方法、

(45)  $R^1$  が、3-イソプロピルオキシフェニルであり、Dがメチレン基であり、 $n$  が1である方法、

(46)  $R^3$  が、塩素原子又はニトロ基で置換されたフェニル基ある方法

(47) 一般式(I')を有する化合物が下記から選択されるいずれか1つの化合物である方法:

・ (2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、

・ (2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、

・ (2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、

・ (2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-メチルベンゼンスルホナート、

・ (2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル ベンゼンスルホナート、

・ (2R)-2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、

・ (2R)-2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート、

・ (2R)-2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、

・ (2R)-2-[4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル]-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-メチルベンゼンスルホナート、

ート、

- ・ (2R) - 2 - [4 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル] - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル ベンゼンスルホナート、
- ・ (2R) - 2 - [4 - { [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] アセチル} - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
- ・ (2R) - 2 - [4 - { [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] アセチル} - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート
- ・ (2R) - 2 - [4 - { [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] アセチル} - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 2-ニトロベンゼンスルホナート、及び
- ・ (2R) - 2 - [4 - { [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] アセチル} - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル ベンゼンスルホナート

並びに、

(48) 一般式(I')を有する化合物が下記から選択されるいずれか1つの化合物である方法:

- ・ (2R) - 2 - [2 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、
  - ・ (2R) - 2 - [4 - [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイル] - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート、及び
  - ・ (2R) - 2 - [4 - { [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] アセチル} - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート
- である。

上記一般式(I)、(I')、(I'')、(II)及び(III)において、

R<sup>1</sup>の定義における「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ及びC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロゲン化アルキルから選択される1乃至3個の基で置換されたフェニル基」のC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシは、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ又はtert-ブトキシ基であり得、好適には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ又はイソプロポキシ基であり、更に好適には、メトキシ又はイソプロポキシである。

#### 【0021】

R<sup>1</sup>の定義における「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ及びC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロゲン化アルキルから選択される1乃至3個の基で置換されたフェニル基」のC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロゲン化アルキルは、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基の1個若しくは2個以上の水素原子がハロゲン原子(フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子)で置換された基であり、好適には、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブromoメチル、フルオロメチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2-ブromoエチル、2-クロロエチル、2-フルオロエチル又は2, 2-ジブromoエチルであり、更に好適には、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル又はフルオロメチルであり、特に好適には、トリフルオロメチルである。

#### 【0022】

R<sup>3</sup>の定義における「ハロゲン原子で置換されたフェニル基」、及びR<sup>2</sup>の定義における「1乃至3個のハロゲン原子で置換されたフェニル基」のハロゲン原子は、フッ素原子

、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。R<sup>3</sup> の定義における「ハロゲン原子で置換されたフェニル基」のハロゲン原子としては、好適には、塩素原子又は臭素原子であり、特に好適には、塩素原子である。

【0023】

R<sup>3</sup> の定義における「C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル基」又は「C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル基で置換されたフェニル基」の C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル又はtert-ブチル基のような直鎖若しくは分枝鎖アルキル基であり得、好適には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル又はブチル基であり、特に好適には、メチル基である。

【0024】

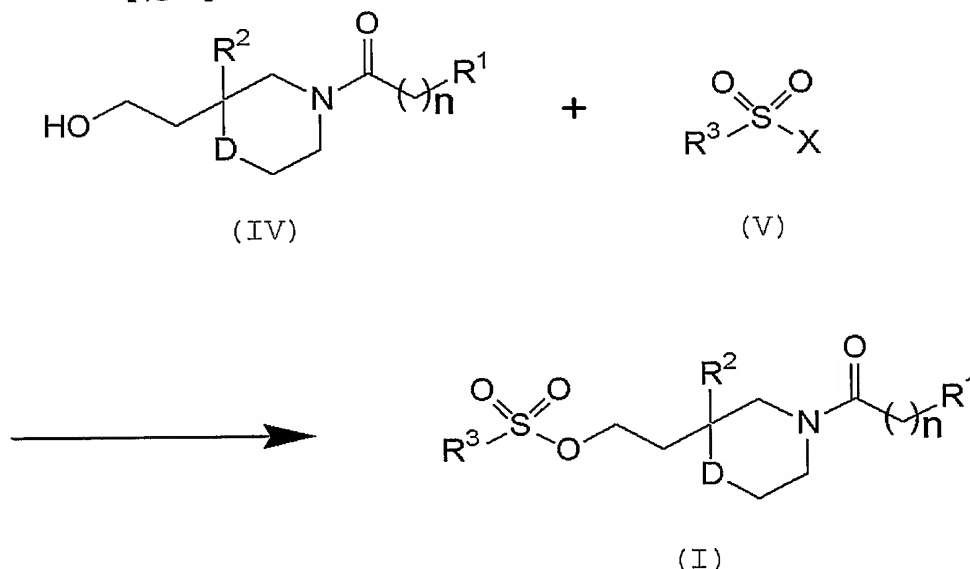
「エナンチオマー過剰率が実質的に100%である」とは、エナンチオマー過剰率が97乃至100%であることを意味する。

本発明の一般式 (I) を有する化合物は、例えば、下記<A法>にしたがって反応を行うことにより製造することができる。

<A法>

【0025】

【化9】



【0026】

[式中、D、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 及び n は前記と同意義を示し、X は、脱離基（例えば、塩素原子、臭素原子もしくは沃素原子のようなハロゲン原子であり、特に好適には、塩素原子である。）を示す。]

上記反応は、不活性溶媒中、塩基の存在下で実施される。

【0027】

使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル又は炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、エチルメチルケトン、イソブチルメチルケトン、イソホロン又はシクロヘキサノンのようなケトン類；ニトロエタン又はニトロベンゼンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル

又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド又はスルホン類；或いはこれらの混合溶媒であり得、好適には、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類又はこれらの混合溶媒であり、特に好適には、トルエン、ジクロロメタン又はこれらの混合溶媒である。

#### 【0028】

使用される塩基は、好適には、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-ジメチルアミノピリジン、2，6-ジ（tert-ブチル）-4-メチルピリジン、キノリン、N，N-ジメチルアニリン、N，N-ジエチルアニリン、1，5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン（DBN）、1，4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン（DABCO）又は1，8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー7-エン（DBU）のような有機塩基類であり、特に好適には、トリエチルアミン及び4-ジメチルアミノピリジン、である。

#### 【0029】

反応温度は、例えば、-10℃乃至50℃であり得、好適には、0℃乃至室温である。

#### 【0030】

反応時間は、主に反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される不活性溶媒の種類によって異なるが、10分間乃至48時間であり得、好適には、30分間乃至12時間である。

反応終了後、目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。

#### 【0031】

例えば、反応混合物に水を加えトルエンのような混和しない有機溶剤で抽出し、抽出液を水等で洗浄し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥した後、溶剤を留去することによって得られる。

エナンチオマー過剰率が実質的に100%である一般式（I'）を有する化合物若しくは一般式（I''）は、上記＜A法＞にしたがって得られた一般式（I）を有する化合物を、溶媒を用いて結晶化することにより得ることができる。

#### 【0032】

結晶化に用いられる溶媒は特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、メチルシクロヘキサン、エチルシクロヘキサン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル又は炭酸ジエチルのようなエステル類；メタノール、エタノール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール又はtert-ブチルアルコールのようなアルコール類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1，2-ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、エチルメチルケトン、イソブチルメチルケトン、イソホロン又はシクロヘキサノンのようなケトン類；ニトロエタン又はニトロベンゼンのようなニトロ化合物類；アセトニトリル又はイソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチルピロリジノン又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスル



## 【0037】

使用される塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム若しくは炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸カルシウム若しくは炭酸バリウムのようなアルカリ土類金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム若しくは炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム若しくは水素化カリウムのようアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム若しくは水酸化リチウムのようアルカリ金属水酸化物類；又は水酸化カルシウム若しくは水酸化バリウムのようアルカリ土類金属水酸化物類；：或いは、N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-ジメチルアミノピリジン、2, 6-ジ (tert-ブチル) -4-メチルピリジン、キノリン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノン-5-エン (DBN)、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン (DABCO) 又は 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン (DBU) のような有機塩基類であり得、好適には、無機塩基類であり、最も好適には、アルカリ金属炭酸水素塩類である。尚、反応を促進させる目的で、触媒量の沃化カリウム若しくは沃化ナトリウムのようアルカリ金属沃化物類を添加することも有用である。

## 【0038】

反応温度は、例えば、0℃乃至150℃であり得、好適には、20℃乃至120℃である。

## 【0039】

反応時間は、主に反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される不活性溶媒の種類によって異なるが、30分間乃至48時間であり得、好適には、1時間乃至12時間である。

反応終了後、目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。

## 【0040】

例えば、反応混合物に水を加えトルエンのよう混和しない有機溶剤で抽出し、抽出液を水等で洗浄し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥した後、溶剤を留去することによって得られる。

## 【0041】

得られた化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、又は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離、精製することができる。

## 【0042】

更に、化合物 (III) は、所望に応じて酸 (当該酸は、例えば、塩化水素、硫酸若しくはリン酸のよう無機酸；又は、酢酸、フマル酸若しくはコハク酸のよう有機酸であり得、好適には、塩化水素又はフマル酸である。) を用いて常法にしたがって処理することにより、容易に薬理上許容される塩に導くことができる。

上記<A法>及び<B法>において出発原料として用いられる化合物は、例えば、米国特許第5977359号、米国特許第6159967号及び米国特許第6511975号に開示されている。

## 【発明の効果】

## 【0043】

本発明の一般式 (I) を有する化合物は、ニューロキニン受容体拮抗剤 (米国特許第5977359号、米国特許第6159967号及び米国特許第6511975号等) の中間体として有用であり、これを用いることにより、簡便な操作で光学純度の高い光学活性体 [一般式 (I')] を有する化合物及び一般式 (I'') を有する化合物] を得ることが



できる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0044】

以下に実施例及び参考例をあげて、本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0045】

実施例中に示されたエナンチオマー過剰率は、いずれも、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) による分析に基づく値であり、下記「HPLC条件(1)」の条件で分析した。

<HPLC条件(1)>

カラム: CHRALCEL OD (商品名、ダイセル化学工業(株)製)

4.6  $\phi$   $\times$  250mm

移動層: Hexane : iPrOH = 50 : 50

カラム温度: 40°C

検出: UV(220nm)

流量: 1 ml/min

【実施例1】 (2R)-2-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート

窒素気流下、(2R)-2-[2-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エタノール3.0g(10.9mmol)の塩化メチレン30ml混合液に、トリエチルアミン4.5ml(32.6mmol)を添加した。この溶液を0-5°Cに冷却後、3,4,5-トリメトキシベンゾイルクロリド2.6g(11.1mmol)の塩化メチレン12ml溶液を10°C以下で滴下した。0-5°Cで30分間攪拌後、ジメチルアミノピリジン0.13g(1.1mmol)を添加した。次いで、4-クロロベンゼンスルホニルクロリド3.4g(16.3mmol)の塩化メチレン12ml溶液を10°C以下で滴下した。0-5°Cで4時間攪拌後、水30mlを添加し抽出した。分離した有機層を1N-塩酸30ml、5%重曹水30ml、および水30mlで順次洗浄し濃縮乾固した。得られた混合物に全体量が18mlとなるまでトルエンを添加し40°Cに加熱した。メチルシクロヘキサン9mlを添加後、40°Cで30分間攪拌し、更に0-5°Cで30分間攪拌した。得られた結晶をろ取し、減圧下50°Cで乾燥し、標記化合物[収率95.6%(6.7g)]を淡黄色結晶として得た。

熱分析(DSC): 吸熱ピーク144.0°C

粉末X線(銅K $\alpha$ 線照射による回折角 $2\theta$ ): 11.62, 14.72, 17.86, 19.46, 20.88, 21.50, 22.84, 24.52°

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.00-2.25 (m, 1H), 2.25-2.50 (m, 1H), 3.30-3.90 (m, 6H), 3.86 (s, 9H), 4.00-4.15 (m, 1H), 4.15-4.30 (m, 1H), 6.52 (s, 2H), 6.70-7.90 (m, 7H).

【実施例2】 2-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート

窒素気流下、2-[2-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エタノール4.5g(16.1mmol)の塩化メチレン45ml混合液に、トリエチルアミン6.7ml(48.3mmol)を添加した。この溶液を0-5°Cに冷却後、3,4,5-トリメトキシベンゾイルクロリド3.8g(16.4mmol)の塩化メチレン18ml溶液を10°C以下で滴下した。0-5°Cで3時間攪拌後、ジメチルアミノピリジン0.2g(1.6mmol)を添加した。次いで、4-クロロベンゼンスルホニルクロリド5.1g(24.2mmol)の塩化メチレン18ml溶液を10°C以下で滴下した。0-5°Cで3時間攪拌後、水45mlを添加し抽出した。分離した有機層を1N-塩酸45ml、5%重曹水45ml、および水45mlで順次洗浄し濃縮乾固した。得られた混合物に全体量が27mlとなるまでトルエン

ンを添加し40℃に加温した。メチルシクロヘキサン13mlを添加後、40℃で30分間攪拌し、更に室温で30分間攪拌した。得られた結晶をろ取し、減圧下50℃で乾燥し、標記化合物を淡黄色結晶として得た。

熱分析 (DSC) : 吸熱ピーク127.5℃

粉末X線 (銅 K  $\alpha$  線照射による回折角  $2\theta$ ) : 11.46, 14.58, 17.70, 19.30, 20.72, 21.34, 22.70, 24.36°

[実施例3] (2R)-2-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート

窒素気流下、(2R)-2-[2-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エタノール25g(90.3mmol)のアセトニトリル125ml混合液に、トリエチルアミン27.4g(271mmol)を添加した。この溶液を0-5℃に冷却後、3,4,5-トリメトキシベンゾイルクロリド21.24g(92.1mmol)のトルエン100ml溶液を10℃以下で滴下した。0-5℃で1時間攪拌後、トルエン150ml、水125ml、および濃塩酸25mlを添加し抽出した。分離した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、有機層を濃縮し(2R)-2-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エタノール44.4gをオイルとして得た。

#### 【0046】

このようにして得たオイル14.4g(30.5mmol)の塩化メチレン150ml溶液にジメチルアミノピリジン0.37g(3.1mmol)およびトリエチルアミン6.4ml(46.0mmol)を添加した。この溶液を0-5℃に冷却後、4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド8.03g(36.6mmol)の塩化メチレン30ml溶液を10℃以下で滴下した。室温で1時間攪拌後、水150mlおよび濃塩酸7.5mlを添加し抽出した。分離した有機層を水150mlで洗浄し、さらに水150mlで洗浄した。有機層を濃縮乾固し、得られた混合物にトルエン75mlを添加し還流温度で溶解した。約1時間かけて0-5℃まで冷却し、同温で1時間攪拌した。得られた結晶をろ取し、減圧下50℃で16時間乾燥し、標記化合物[収率92.3%(18.5g)]を淡黄色結晶として得た。

熱分析 (DSC) : 吸熱ピーク159.6℃

粉末X線 (銅 K  $\alpha$  線照射による回折角  $2\theta$ ) : 17.12, 19.02, 20.10, 22.10, 25.20, 27.84°

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.07-2.28 (m, 1H), 2.28-2.50 (m, 1H), 3.40-3.85 (m, 6H), 3.86 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 4.10-4.20 (m, 2H), 6.50 (s, 2H), 6.90-7.60 (m, 3H), 7.90-8.10 (m, 2H), 8.35-8.50 (m, 2H).

[実施例4] 2-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-ニトロベンゼンスルホナート

窒素気流下、2-[2-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エタノール5g(18.0mmol)の塩化メチレン25ml混合液に、トリエチルアミン7.5ml(54.0mmol)を添加した。この溶液を0-5℃に冷却後、3,4,5-トリメトキシベンゾイルクロリド4.2g(18.4mmol)の塩化メチレン20ml溶液を10℃以下で滴下した。0-5℃で1時間攪拌後、ジメチルアミノピリジン0.22g(1.8mmol)を添加した。次いで、4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド4.8g(21.6mmol)の塩化メチレン10ml溶液を10℃以下で滴下した。室温で30分間攪拌後、水50mlおよび濃塩酸5mlを添加し抽出した。分離した有機層を水50mlで洗浄し、さらに水50mlで洗浄した。有機層を濃縮乾固し、得られた混合物にトルエン45mlを添加し還流温度で溶解した。約1時間かけて0-5℃まで冷却し、同温で1時間攪拌した。得られた結晶をろ取し、減圧下50℃で15時間乾燥し、標記化合物[収率94.9%(11.2g)]を淡黄色結晶として得た。

熱分析 (DSC) : 吸熱ピーク145.9℃

粉末X線 (銅 K  $\alpha$  線照射による回折角  $2\theta$ ) : 17.04, 19.00, 20.02, 22.04, 25.18, 27.80°

[実施例5] (2R)-2-[4-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-メチルベンゼンスルホナート

窒素気流下、参考例1で得られた(2R)-2-[4-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エタノール3.0g(5.7mmol)の塩化メチレン30ml溶液にジメチルアミノピリジン0.07g(0.57mmol)およびトリエチルアミン1.2ml(8.5mmol)を添加した。この溶液を0-5℃に冷却後、4-メチルベンゼンスルホニルクロリド1.3g(6.8mmol)の塩化メチレン10ml溶液を10℃以下で滴下した。室温で8時間攪拌後、水30mlおよび濃塩酸1mlを添加し抽出した。分離した有機層を水30mlで洗浄し濃縮乾固した。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、氷冷下トルエン7ml-メチルシクロヘキサン35ml混合液から標記化合物[収率60.3%(2.3g)]を無色結晶として得た。

熱分析(DSC): 吸熱ピーク105.9℃

粉末X線(銅K $\alpha$ 線照射による回折角 $2\theta$ ): 16.80, 17.98, 20.08, 20.64, 21.90, 23.64, 25.68°

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.07 (ddd,  $J=14.6, 6.8, 6.8$  Hz, 1H), 2.17 (ddd,  $J=14.6, 6.4, 6.4$  Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 3.32 (d,  $J=14.1$  Hz, 1H), 3.40-3.55 (m, 3H), 3.70-3.85 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.04 (ddd,  $J=10.5, 6.4, 6.4$  Hz, 1H), 4.51 (d,  $J=14.1$  Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J=8.3, 2.2$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.41 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.65-7.73 (m, 2H), 7.76 (s, 1H).

[実施例6] 2-[4-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-メチルベンゼンスルホナート

窒素気流下、参考例2で得られた2-[4-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エタノール2.3g(4.3mmol)の塩化メチレン23ml溶液にジメチルアミノピリジン0.05g(0.43mmol)およびトリエチルアミン0.9ml(6.5mmol)を添加した。この溶液を0-5℃に冷却後、4-メチルベンゼンスルホニルクロリド1.1g(5.6mmol)の塩化メチレン7ml溶液を10℃以下で滴下した。室温で8時間攪拌後、水23mlおよび濃塩酸1mlを添加し抽出した。分離した有機層を水30mlで洗浄し濃縮乾固した。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、氷冷下トルエン3.2ml-メチルシクロヘキサン32ml混合液から標記化合物[収率63.9%(1.9g)]を無色結晶として得た。

熱分析(DSC): 吸熱ピーク88.4℃

粉末X線(銅K $\alpha$ 線照射による回折角 $2\theta$ ): 16.70, 17.88, 20.04, 20.56, 21.80, 23.56, 25.64°

[実施例7] (2R)-2-[4-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート

窒素気流下、参考例1で得られた(2R)-2-[4-{[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3,4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エタノール3.0g(5.7mmol)の塩化メチレン30ml溶液にジメチルアミノピリジン0.07g(0.57mmol)およびトリエチルアミン1.2ml(8.5mmol)を添加した。この溶液を0-5℃に冷却後、4-クロロベンゼンスルホニルクロリド1.4g(6.8mmol)の塩化メチレン10ml溶液を10℃以下で滴下した。0-5℃で4時間攪拌後、水30mlおよび濃塩酸1mlを添加し抽出した。分離した有機層を水30mlで洗浄し濃縮乾固した。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、氷冷下酢酸エチル6ml-メチルシクロヘキサン18ml混合液から標記化合物[収率59.6%(2.4g)]を無色結晶として得た。

熱分析 (DSC) : 吸熱ピーク 136.6℃

粉末 X 線 (銅 K  $\alpha$  線照射による回折角  $2\theta$ ) : 16.74, 17.98, 19.96, 20.50, 21.88, 23.68, 25.72°

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.10 (ddd,  $J=14, 1.7, 7.0$  Hz, 1H), 2.19 (ddd,  $J=12.4, 6.3, 6.3$  Hz, 1H), 3.33 (d,  $J=13.9$  Hz, 1H), 3.42-3.52 (m, 3H), 3.68-3.82 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.08 (ddd,  $J=10.4, 6.3, 6.3$  Hz, 1H), 4.56 (d,  $J=13.9$  Hz, 1H), 7.11 (dd,  $J=8.3, 2.2$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.73-7.78 (m, 3H).

[実施例 8] 2-[4-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート

窒素気流下、参考例 2 で得られた 2-[4-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセチル}-2-(3, 4-ジクロロフェニル)モルホリン-2-イル]エタノール 2.0g (3.8mmol) の塩化メチレン 20ml 溶液にジメチルアミノピリジン 0.05g (0.38mmol) およびトリエチルアミン 0.8ml (5.7mmol) を添加した。この溶液を 0-5℃ に冷却後、4-クロロベンゼンスルホニルクロリド 0.96g (4.5mmol) の塩化メチレン 6ml 溶液を 10℃ 以下で滴下した。0-5℃ で 6 時間攪拌後、水 20ml および濃塩酸 0.5ml を添加し抽出した。分離した有機層を水 20ml で洗浄し濃縮乾固した。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、氷冷下酢酸エチル 2.4ml-メチルシクロヘキサン 24ml 混合液から標記化合物 [収率 47.6% (1.3g)] を無色結晶として得た。

熱分析 (DSC) : 吸熱ピーク 117.8℃

粉末 X 線 (銅 K  $\alpha$  線照射による回折角  $2\theta$ ) : 16.72, 17.94, 19.96, 20.52, 21.86, 23.66, 25.72°

[実施例 9] 低光学純度の (2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナートの精製

エナンチオマー過剰率 70.5% の (2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート 5.00g (7.8mmol) にトルエン 11ml を添加し、80℃ にて加熱溶解した。50℃ にまで冷却し、同温で 1 時間攪拌した。約 1.5 時間かけて 0-5℃ に冷却し、同温で 1 時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、減圧下 50℃ で乾燥し、エナンチオマー過剰率 100% の (2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート [収率 78.5% (3.92g)] を無色結晶として得た。

[実施例 10] 低光学純度の (2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナートの精製

エナンチオマー過剰率 80.9% の (2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート 5.00g (7.8mmol) にトルエン 11ml を添加し、80℃ にて加熱溶解した。50℃ にまで冷却し、同温で 1 時間攪拌した。約 1.5 時間かけて 0-5℃ に冷却し、同温で 1 時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、減圧下 50℃ で乾燥し、エナンチオマー過剰率 100% の (2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)モルホリン-2-イル]エチル 4-クロロベンゼンスルホナート [収率 83.5% (4.18g)] を無色結晶として得た。

[実施例 11] 低光学純度の (2R)-2-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)-4-

ー (3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル 4-クロロベンゼンスルホナートの精製

エナンチオマー過剰率51.1%の (2R) - 2 - [2 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル 4-クロロベンゼンスルホナート5.00g(7.8mmol) にトルエン25mlを添加し、80℃にて加熱溶解した。20-25℃にまで冷却し、同温で1時間撹拌した。0-5℃に冷却し、同温で1時間撹拌した。析出した結晶をろ取り、減圧下50℃で乾燥し、エナンチオマー過剰率99.9%の (2R) - 2 - [2 - (3, 4-ジクロロフェニル) - 4 - (3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル) モルホリン-2-イル] エチル 4-クロロベンゼンスルホナート [収率35.9%(1.79g)] を無色結晶として得た。

【参考例】

【参考例1】 (2R) - 2 - [4 - { [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] アセチル} - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エタノール 3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル酢酸10.0g(36.8mmol) のアセトニトリル100ml溶液にN, N'-カルボニルジイミダゾール9.5g(58.8mmol) を室温で添加し、次いで (2R) - 2 - [2 - (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エタノール17.3g(62.5mmol) を添加した。室温で30分間撹拌し、濃縮乾固した後、塩化メチレン100ml、水100ml、および濃塩酸15mlを添加し抽出した。分離した有機層を水100mlで2回洗浄し、濃縮乾固した。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 [収率68.1%(13.3g)] をオイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.85-2.10 (m, 3H), 3.32 (d, J=14.1Hz, 1H), 3.40-3.70 (m, 5H), 3.75 (s, 2H), 3.83-3.95 (m, 1H), 4.80 (d, J=14.1Hz, 1H), 7.20-7.30 (m, 1H), 7.35-7.45 (m, 1H), 7.50-7.60 (m, 3H), 7.76 (s, 1H).

【参考例2】 2 - [4 - { [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] アセチル} - 2 - (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エタノール

3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル酢酸2.0g(7.4mmol) のアセトニトリル20ml溶液にN, N'-カルボニルジイミダゾール1.3g(8.1mmol) を室温で添加し、次いで 2 - [2 - (3, 4-ジクロロフェニル) モルホリン-2-イル] エタノール2.4g(8.8mmol) を添加した。室温で1時間撹拌し濃縮乾固した後、塩化メチレン20ml、水20ml、および濃塩酸2mlを添加し抽出した。分離した有機層を5%水酸化ナトリウム水溶液25mlおよび水20mlで順次洗浄した。有機層を濃縮乾固し、標記化合物 [収率58.6%(2.3g)] をオイルとして得た。

【産業上の利用可能性】

【0047】

本発明のスルホニルオキシ誘導体は、ラセミ混合物であり、光学活性体の目的とする一方を高い光学純度で簡単に得ることができるので、ニューロキニン受容体拮抗剤の中間体として有用である。

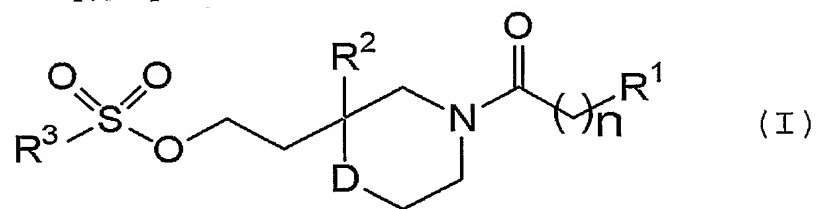
【書類名】要約書

【要約】

【課題】ニューロキニン受容体拮抗剤の合成中間体として有用な化合物を提供する。

【解決手段】下記一般式 (I) を有する化合物。

【化1】



(R<sup>1</sup> : 置換フェニル、 R<sup>2</sup> : ハロゲン置換フェニル、 R<sup>3</sup> : 置換フェニル、 D : 酸素又はメチレン、 n : 0 又は 1)

【選択図】なし

認定 - 付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 4 - 0 4 9 2 5 4
受付番号	5 0 4 0 0 3 0 1 3 2 5
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 6 年 2 月 2 6 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】	平成16年 2月25日
-------	-------------

特願 2 0 0 4 - 0 4 9 2 5 4

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 1 8 5 6 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 1 5 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区日本橋本町 3 丁目 5 番 1 号

氏 名

三共株式会社